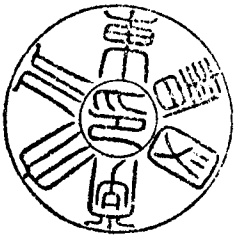




# プロテアーゼとその抑制物質による口腔粘膜の免疫調節機構と口腔粘膜疾患

著者	菅原 俊二
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/39814">http://hdl.handle.net/10097/39814</a>



---

プロテアーゼとその抑制物質による  
口腔粘膜の免疫調節機構と口腔粘膜疾患

---

1 7 3 9 0 4 8 3

平成17年度～平成18年度科学研究費補助金  
(基盤研究 (B)) 研究成果報告書

平成19年5月

研究代表者 菅 原 俊 二  
東北大学大学院歯学研究科教授

## は し が き

本研究は、プロテアーゼとその抑制物質による口腔粘膜の免疫調節機構を明らかにし、口腔粘膜疾患克服に向けての基礎的成果を得ることを目的に計画した。得られた研究成果は以下の通りである。

①歯周病原菌の産生する主要な病原因子の一つであるトリプシン様プロテアーゼ（ジンジパイン）は、プロテアーゼ活性化受容体（PAR）1 および PAR2 を介して歯肉線維芽細胞を活性化し、同細胞から肝細胞増殖因子産生を誘導することを初めて示した。歯周病病態形成の一つの機序と考えられる。[原著論文 4]

②*Propionibacterium acnes* 加熱死菌投与後、内毒素性リポ多糖を静注すると血中インターロイキン-18（IL-18）レベルが著しく亢進し、IL-18 依存性の肝障害が誘導される。この実験系において、抗好中球抗体 Gr-1 を前投与することにより生体内から好中球を除去すると、血中 IL-18 レベルの低下と肝障害の抑制が見られた。セリンプロテアーゼインヒビター、フサン前投与でも同様の効果が観察された。リボソーム封入体による生体内からのマクロファージの除去はまったく効果がなかった。また、PAR2 ノックアウトマウスにおいても血中 IL-18 レベルの低下と肝障害の抑制が見られた。さらに、好中球除去マウスに PAR2 アゴニストである好中球 proteinase 3（PR3）を投与すると血中 IL-18 レベルの回復が見られた。以上の結果は、口腔上皮細胞を使った *in vitro* での我々の報告を *in vivo* で証明したものであり、炎症の場において好中球浸潤と好中球セリンプロテアーゼによる PAR2 活性化はマクロファージ以外の細胞、おそらく上皮細胞からの IL-18 産生誘導に関与し、口腔粘膜疾患の病態形成に重要な働きをしていることを示唆する。[原著論文 5]

③ラクトフェリン（Lf）は鉄イオン結合性で抗菌活性を持つトランスフェリンファミリーの糖タンパク質であり、唾液などの外分泌液中に存在する。我々は、慢性歯周病患者の唾液中にはコンカナバリン A（Con A）低親和性の Lf ポリペプチドが存在するとの知見を得た。この Lf ポリペプチドは Lf の分解産物であった。プロテアーゼの一つ、PR3 活性は歯周病患者の唾液中に検出され、その活性は歯周病の重症度と相関していた。歯周病患者の唾液中には PR3 は検出されたが、エラスターゼやカテプシン G は検出されなかった。この Con A 低親和性 Lf ポリペプチドは Lf が本来有する抗菌活性と鉄イオン結合能を欠いていた。一方、この Lf ポリペプチド、PR3 処理した Lf や合成ポリペプチドは口腔上皮細胞の転写因子を活性化し、炎症性サイトカイン産生を誘導した。さらに、Lf ポリペプチドの量は歯周病の重症度と相関した。これらの結果は、歯周病患者唾液中の Lf は PR3 によりペプチドに分解され促炎性を獲得することを示唆する。[原著論文 11]

④唾液中に遊離型の菌体成分認識分子 Toll 様受容体 2（TLR2）を検出した。TLR2 は本来細胞膜結合型として存在するため、何らかのプロテアーゼの関与が示唆された。さらに、遊離型 TLR2 は口腔内の防御機構に関与する可能性を示唆する知見を得た。[原著論文 12]

⑤上記内容の一部は総説論文として英文誌と国内誌に発表した[総説論文等 1、6]

⑥さらに、歯周病原菌などの細菌成分の自然免疫認識機構における新たな役割や、ヒスタミン合成酵素活性の上昇は炎症性サイトカイン産生を介して炎症をコントロールすることなども明らかにした。[上記以外の原著論文参照]

## 研 究 組 織

研究代表者：菅原 俊二 (東北大学大学院歯学研究科教授)  
研究分担者：遠藤 康男 (東北大学大学院歯学研究科助教授)  
研究分担者：菅原 由美子 (東北大学大学院歯学研究科助手)

## 交付決定額(配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合 計
平成 1 7 年度	7,900	0	7,900
平成 1 8 年度	7,400	0	7,400
総 計	15,300	0	15,300

## 研 究 発 表

### (1) 学会誌等

### 原著論文

1. Uehara A, Sugawara Y, Kurata S, Fujimoto Y, Fukase K, Kusumoto S, Satta Y, Sasano T, Sugawara S, Takada H. Chemically synthesized pathogen-associated molecular patterns increase the expression of peptidoglycan recognition proteins via toll-like receptors, NOD1 and NOD2 in human oral epithelial cells. *Cell. Microbiol.* 7 (5): 675-686, 2005.
2. Funayama H, Ohsako M, Monma Y, Mayanagi H, Sugawara S, Endo Y. Inhibition of inflammatory and bone-resorption-inhibitory effects of alendronate by etidronate. *Calcified Tissue Int.* 76 (6): 448-457, 2005.
3. Yu Z, Funayama H, Deng X, Kuroishi T, Sasano T, Sugawara S, Endo Y. Comparative appraisal of clodronate, aspirin and dexamethasone as agents reducing alendronate-induced inflammation in a murine model. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 97 (4): 222-229, 2005.
- \*4. Uehara A, Muramoto K, Imamura T, Nakayama K, Potempa J, Travis J, Sugawara S, Takada H. Arginine-specific gingipains from *Porphyromonas gingivalis* stimulate production of hepatocyte growth factor (scatter factor) through

protease-activated receptors in human gingival fibroblasts in culture. *J. Immunol.* 175 (9): 6076-6084, 2005.

- \*5. Ikawa K, Nishioka T, Yu Z, Sugawara Y, Kawagoe J, Takizawa T, Primo V, Nikolic B, Kuroishi T, Sasano T, Shimauchi H, Takada H, Endo Y, Sugawara S. Involvement of neutrophil recruitment and protease-activated receptor 2 activation in induction of IL-18 in mice. *J. Leukoc. Biol.* 78 (5): 1118-1126, 2005.
6. Deng X, Yu Z, Funayama H, Shoji N, Sasano T, Iwakura Y, Sugawara S, Endo Y. Mutual augmentation of the induction of the histamine-forming enzyme, histidine decarboxylase, between alendronate and immuno-stimulants (IL-1, TNF, and LPS), and its prevention by clodronate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 213 (1): 64-73, 2006.
7. Yamaguchi K, Yu Z, Kumamoto H, Sugawara Y, Kawamura H, Takada H, Yokochi T, Sugawara S, Endo Y. Involvement of Kupffer cells in lipopolysaccharide-induced rapid accumulation of platelets in the liver and the ensuing anaphylaxis-like shock in mice. *Biochim. Biophys. Acta* 1762 (3): 269-275, 2006.
8. Honda Y, Anada T, Kamakura S, Nakamura M, Sugawara S, Suzuki O. Elevated extracellular calcium stimulates secretion of bone morphogenetic protein 2 by a macrophage cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 345 (3): 1155-1160, 2006.
9. Sugawara Y, Uehara A, Fujimoto Y, Kusumoto S, Fukase K, Shibata K, Sugawara S, Sasano T, Takada H. Toll-like Receptors, NOD1, and NOD2 in Oral Epithelial Cells. *J. Dent. Res.* 85 (6): 524-529, 2006.
10. Komine Y, Kuroishi T, Kobayashi J, Aso H, Obara Y, Kumagai K, Sugawara S, Komine K. Inflammatory effect of cleaved bovine lactoferrin by elastase on staphylococcal mastitis. *J. Vet. Med. Sci.* 68 (7): 715-723, 2006.
- \*11. Komine K, Kuroishi T, Ozawa A, Komine Y, Minami T, Shimauchi H, Sugawara S. Cleaved inflammatory lactoferrin peptides in parotid saliva of periodontitis patients. *Mol. Immunol.* 44 (7): 1498-1508, 2007.

- \*12. **Kuroishi T, Tanaka Y, Sakai A, Sugawara Y, Komine K, Sugawara S.** Human parotid saliva contains soluble Toll-like receptor (TLR) 2 and modulates TLR2-mediated interleukin-8 production by monocytic cells. *Mol. Immunol.* 44 (8): 1979-1986, 2007.
- 13. **Deng X, Yu Z, Funayama H, Yamaguchi K, Sasano T, Sugawara S, Endo Y.** Histidine decarboxylase-stimulating and inflammatory effects of alendronate in mice: involvement of mevalonate pathway, TNF $\alpha$ , macrophages, and T-cells. *Int Immunopharmacol.* 7 (2): 152-161, 2007.
- 14. **Sato N, Kinbara M, Kuroishi T, Kimura K, Iwakura Y, Ohtsu H, Sugawara S, Endo Y.** Lipopolysaccharide promotes and augments metal allergies in mice, dependent on innate immunity and histidine decarboxylase. *Clin. Exp. Allergy* in press.

#### 総説論文等

- 1. **Sugawara S.** Host defense of oral mucosa and the molecular mechanism of oral mucosal signal transduction diseases. *J. Oral Biosci.* 47 (2): 115-125, 2005.
- \*2. **Sugawara S.** Immune functions of proteinase 3. *Crit. Rev. Immunol.* 25 (5): 343-360, 2005.
- 3. **Sugawara S.** Interleukin-18 and oral mucosal immunity. *In* International Symposium of Interface Oral Health Science. The Netherlands: Elsevier, 2005. p. 113-122.
- 4. **Uehara A, Sugawara Y, Kurata S, Fujimoto Y, Fukase K, Kusumoto S, Sasano T, Shibata K, Sugawara S, Takada H.** Upregulation of PGRPs by chemically synthesized pathogen-associated molecular patterns via toll-like receptors, NOD1 and NOD2 in human oral epithelial cells. *In* International Symposium of Interface Oral Health Science. The Netherlands: Elsevier, 2005. p. 163-168.
- 5. **Ozawa A, Tada H, Sugawara Y, Uehara A, Sasano T, Shimauchi H, Takada H, Sugawara S.** Endogenous membrane-bound IL-15 sustains recruitment of IL-2R $\beta$  and common  $\gamma$  through activation of NF- $\kappa$ B in human gingival fibroblasts. *In* International Symposium of Interface Oral Health Science. The Netherlands:

Elsevier, 2005. p. 175-180.

\*6. 菅原俊二. PAR-2 と炎症とのかかわり. Surgery Frontier 12 (2): 149-154, 2005.

## (2) 口頭発表

菅原俊二 (シンポジウム：歯周病原菌感染と全身疾患)

歯周病原菌の侵入と唾液中の菌体成分認識分子

第 78 回日本細菌学会総会 (東京) 2005 年 4 月 4～6 日

上原亜希子、藤本ゆかり、深瀬浩一、楠本正一、柴田健一郎、菅原俊二、高田春比古 (ワークショップ)

NOD 系リガンド刺激と Toll-like receptor (TLR)系リガンド刺激の相乗作用

第 78 回日本細菌学会総会 (東京) 2005 年 4 月 4～6 日

高田春比古、上原亜希子、藤本ゆかり、深瀬浩一、楠本正一、柴田健一郎、菅原俊二

菌体成分刺激による口腔上皮細胞のペプチドグリカン認識蛋白(PGRP)発現増強

第 78 回日本細菌学会総会 (東京) 2005 年 4 月 4～6 日

菅原俊二 (ワークショップ：口腔粘膜と生体防御)

口腔粘膜細胞の免疫調節機構と疾患との関連

第 94 回日本病理学会総会 (横浜) 2005 年 4 月 14～16 日

酒井梓、黒石智誠、菅原由美子、笹野高嗣、菅原俊二 (口演)

ヒト耳下腺唾液および唾液腺細胞における IL-18 発現の解析

第 59 回日本口腔科学会総会 (徳島) 2005 年 4 月 21、22 日

黒石智誠、小峯健一、菅原俊二

ヒト耳下腺唾液および唾液腺細胞株における TLR2 発現解析

第 2 回東北大学バイオサイエンスシンポジウム (仙台) 2005 年 5 月 16 日

西岡貴志、伊川桂次、兪志前、菅原由美子、酒井梓、笹野高嗣、遠藤康男、菅原俊二

In vivo での粘膜細胞からの IL-18 誘導における好中球と protease-activated receptor-2 (PAR-2)の関与



第2回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2005年5月16日

酒井梓、黒石智誠、菅原由美子、笹野高嗣、菅原俊二

ヒト耳下腺唾液および唾液腺細胞におけるIL-18発現の解析

第2回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2005年5月16日

南 匠、黒石智誠、小澤亜紀子、遠藤康男、島内英俊、菅原俊二

ヒト歯肉線維芽細胞からの IL-8 産生誘導におけるヒスタミンと炎症性サイトカインの相乗効果

第2回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2005年5月16日

Nishioka T, Ikawa K, Yu Z, Sugawara Y, Kawagoe J, Nikolic B, Sasano T, Shimauchi H, Endo Y, Sugawara S. (Selected for oral presentation)

Involvement of neutrophil recruitment and protease-activated receptor 2 activation in the induction of IL-18 from mucosal cells in mice

12<sup>th</sup> International Congress of Mucosal Immunology (Boston, USA) 2005年6月25~30日

Deng X, 笹野高嗣、菅原俊二、遠藤康男（口演）

Nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs) の炎症性副作用：組織 IL-1 の関与

第47回東北大学歯学会（仙台）2005年6月29日

佐藤直毅、木村幸平、菅原俊二、遠藤康男（口演）

Ni アレルギー性皮膚炎：マウス・モデルでの感作過程における LPS の効果

第47回東北大学歯学会（仙台）2005年6月29日

黒石智誠、酒井梓、小峯健一、菅原俊二

ヒト耳下腺唾液および唾液腺細胞株における Toll-Like Receptor 2 発現の解析

第47回歯科基礎医学会学術大会

小峯健一、黒石智誠、小峯優美子、小澤亜紀子、南 匠、島内英俊、菅原俊二

唾液中催炎性ラクトフェリン・ポリペプチドの産生に関わる酵素と歯周病との関連

第47回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005年9月28~30日

高山敦子、黒石智誠、小澤亜紀子、南 匠、島内英俊、小峯健一、菅原俊二

花粉症罹患者の唾液中催炎性ラクトフェリン・ポリペプチド濃度の動態と歯周

## 病との関連

第 47 回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005 年 9 月 28~30 日

小澤亜紀子、小峯健一、黒石智誠、小峯優美子、南 匠、島内英俊、菅原俊二  
歯周病診断指標としての唾液中催炎性ラクトフェリン・ポリペプチドの測定

第 47 回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005 年 9 月 28~30 日

菅原由美子、上原亜希子、菅原俊二、笹野高嗣、高田春比古

培養系ならびに組織内でのヒト歯肉上皮細胞の Toll-like receptor 系および NOD  
系分子の発現

第 47 回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005 年 9 月 28~30 日

鄧 雪、兪志前、笹野高嗣、菅原俊二、遠藤康男

Nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs) の炎症性副作用：Statins の効果

第 47 回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005 年 9 月 28~30 日

酒井梓、黒石智誠、菅原由美子、笹野高嗣、菅原俊二（口演）

ヒト耳下腺唾液および唾液腺細胞における IL-18 発現の解析

第 47 回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005 年 9 月 28~30 日

兪志前、笹野高嗣、菅原俊二、遠藤康男

Adrenaline に対する in vivo での血小板反応：agonists の効果

第 47 回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005 年 9 月 28~30 日

上原亜希子、菅原俊二、高田春比古（口演）

アルギニン特異的ジンジパインによる protease-activated receptor (PAR)を介する  
ヒト歯肉線維芽細胞の肝細胞増殖因子(HGF)産生増強

第 47 回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005 年 9 月 28~30 日

佐藤直毅、木村幸平、菅原俊二、遠藤康男（口演）

Ni アレルギー性皮膚炎:マウスモデルにおける感作および発症過程における LPS  
の効果

第 47 回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005 年 9 月 28~30 日

南 匠、黒石智誠、小澤亜紀子、遠藤康男、島内英俊、菅原俊二（口演）

ヒト歯肉線維芽細胞からの IL-8 産生誘導におけるヒスタミンと炎症性サイトカ  
インの相乗効果

第 47 回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005 年 9 月 28~30 日

西岡貴志、伊川桂次、兪志前、菅原由美子、笹野高嗣、遠藤康男、菅原俊二（口演）

*in vivo* での粘膜細胞からの IL-18 誘導における好中球と protease-activated receptor-2(PAR-2)の関与

第 47 回歯科基礎医学会学術大会（仙台）2005 年 9 月 28~30 日

Uehara A, Sugawara Y, Yamaguchi T, Sugawara S, Takada H

Up-regulation of peptidoglycan recognition proteins and  $\beta$ -defensin 2 by synthetic bacterial components via respective TLRs and NOD proteins in human oral epithelial cells.

第 35 回日本免疫学会総会・学術集会（横浜）2005 年 12 月 13~15 日

Deng X、兪志前、菅原俊二、遠藤康男

Nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs) の炎症性副作用：スタチンの効果およびヒスタミンとの関係

第 35 回日本免疫学会総会・学術集会（横浜）2005 年 12 月 13~15 日

佐藤直毅、菅原俊二、遠藤康男

Ni アレルギー：マウスモデルでの LPS の効果およびヒスタミンとの関連性

第 35 回日本免疫学会総会・学術集会（横浜）2005 年 12 月 13~15 日

黒石智誠、小峯健一、小澤亜紀子、南 匠、島内英俊、菅原俊二（口演）

歯周疾患に伴い増加する唾液中炎症性ラクトフェリンポリペプチドの性状とその産生機構

第 35 回日本免疫学会総会・学術集会（横浜）2005 年 12 月 13~15 日

西岡貴志、伊川桂次、兪志前、菅原由美子、遠藤康男、菅原俊二（口演）

マウスにおける粘膜細胞からの IL-18 誘導における好中球と protease-activated receptor 2 (PAR2)の関与

第 35 回日本免疫学会総会・学術集会（横浜）2005 年 12 月 13~15 日

酒井梓、黒石智誠、菅原由美子、菅原俊二

ヒト唾液腺細胞株における IL-18 の産生と活性化機構に関する解析

第 35 回日本免疫学会総会・学術集会（横浜）2005 年 12 月 13~15 日

南 匠、黒石智誠、小澤亜紀子、遠藤康男、島内英俊、菅原俊二

炎症性サイトカイン刺激によるヒト歯肉線維芽細胞からの IL-8 産生誘導におけるヒスタミンの相乗効果

第 35 回日本免疫学会総会・学術集会（横浜）2005 年 12 月 13~15 日

大滝祐子、兪志前、島内英俊、菅原俊二、遠藤康男

肝炎モデルにおける LPS 前投与の効果と血小板との関連性

第 35 回日本免疫学会総会・学術集会（横浜）2005 年 12 月 13~15 日

兪志前、岩倉洋一郎、菅原俊二、遠藤康男

ストレスによる胃傷害：IL-1、TNF $\alpha$ とヒスタミンの関与およびプロポリスの効果

第 35 回日本免疫学会総会・学術集会（横浜）2005 年 12 月 13~15 日

上原亜希子、今村隆寿、菅原俊二、高田春比古

アルギニン特異的ジンジパインによる PAR を介するヒト歯肉線維芽細胞の肝細胞増殖因子産生増強

第 79 回総会（金沢）2006 年 3 月 29~31 日

南 匠、小澤亜紀子、菅原俊二、島内英俊（口演）

ヒト歯肉線維芽細胞からの IL-8 産生誘導におけるヒスタミンと炎症性サイトカインの相乗効果

第 49 回春季日本歯周病学会学術大会（市川）2006 年 4 月 27~29 日

小澤亜紀子、小峯健一、黒石智誠、南 匠、菅原俊二、島内英俊

歯周疾患における唾液中催炎性ラクトフェリンポリペプチドの性状およびその産生機構について

第 49 回春季日本歯周病学会学術大会（市川）2006 年 4 月 27~29 日

黒石智誠、酒井梓、小峯健一、菅原俊二

ヒト耳下腺唾液による単球様細胞株の TLR2 刺激応答性の制御

第 3 回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2006 年 5 月 29 日

西岡貴志、兪志前、菅原由美子、笹野高嗣、遠藤康男、菅原俊二

*Propionibacterium acnes*/LPS 処理したマウスのケラチノサイト/上皮細胞からの血清 IL-18 産生誘導

第 3 回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2006 年 5 月 29 日

鄧 雪、兪志前、菅原俊二、遠藤康男

窒素を分子内に持つ bisphosphonates (N-BPs) の炎症作用：コレステロール合成経路、マクロファージ、T細胞の関与

第3回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2006年5月29日

酒井梓、黒石智誠、菅原由美子、笹野高嗣、菅原俊二

ヒト唾液腺の免疫機構に対する IL-18 の関与

第3回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2006年5月29日

南 匠、小澤亜紀子、黒石智誠、遠藤康男、島内英俊、菅原俊二

ヒト歯肉線維芽細胞からの IL-8 産生誘導におけるヒスタミンと炎症性サイトカイン及び LPS の MAPK と NF- $\kappa$ B 経路を介する相乗効果

第3回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2006年5月29日

佐藤直毅、金原正敬、黒石智誠、木村幸平、岩倉洋一郎、大津浩、菅原俊二、遠藤康男

LPS は自然免疫およびヒスタミン合成酵素 histidine decarboxylase を介して金属アレルギーを促進する

第3回東北大学バイオサイエンスシンポジウム（仙台）2006年5月29日

大泉丈史、船山ひろみ、山口晃史、川村仁、菅原俊二、遠藤康男（口演）

窒素含有 bisphosphonates (N-BP) の炎症作用の clodronate (C, non-N-BP) による抑制と LPS による増強：機序解明への BP-line 応用の試み

第49回東北大学歯学会（仙台）2006年6月14日

金原正敬、佐藤直毅、木村幸平、菅原俊二、遠藤康男（口演）

Ni (+LPS) 感作マウスでの Ni と他金属との交差 allergy 反応

第49回東北大学歯学会（仙台）2006年6月14日

Nishioka T, Ikawa K, Yu Z, Sugawara Y, Sasano T, Endo Y, Sugawara S（口演、公募ワークショップ）

Induction of serum IL-18 from keratinocytes/epithelial cells through neutrophil serine protease-mediated protease-activated receptor 2 (PAR2) activation

84<sup>th</sup> General Session and Exhibition of the International Association of Dental Research (Brisbane, Australia) 2006年6月28日～7月1日

酒井梓、黒石智誠、菅原由美子、笹野高嗣、菅原俊二（口演）

ヒト耳下腺唾液に発現する IL-18 の役割

第 16 回日本口腔粘膜学会総会・学術集会（新潟）2006 年 6 月 30 日～7 月 1 日

鄧 雪、笹野高嗣、菅原俊二、遠藤康男（口演）

窒素をもつ骨吸収抑制剤 bisphosphonates (N-BPs) の炎症作用：コレステロール合成経路、マクロファージ、T 細胞の関与

第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21～23 日

大泉丈史、船山ひろみ、山口晃史、川村仁、菅原俊二、遠藤康男（口演）

窒素をもつ骨吸収抑制剤 bisphosphonates (N-BPs) の炎症・壊死作用：non-N-BP clodronate (Clo) による抑制と LPS による増強

第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21～23 日

金原正敬、佐藤直毅、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男（口演）

Ni (+LPS) 感作マウスでの Ni と他金属との交差 allergy 反応

第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21～23 日

四釜洋介、島内英俊、菅原俊二、遠藤康男

Adrenaline (Ad) に対する in vivo での血小板反応：adrenergic antagonists、マクロファージ (Mφ) の枯渇、および捕体 C5 阻害薬の効果

第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21～23 日

佐藤直毅、金原正敬、黒石智誠、木村幸平、菅原俊二、遠藤康男

LPS は自然免疫およびヒスタミン合成酵素 histidine decarboxylase を介して金属 (M) アレルギー (A) を促進する

第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21～23 日

黒石智誠、栢島亜由美、遠藤康男、菅原俊二

ビオチン欠乏はマクロファージによる TNF- $\alpha$  産生を増強する

第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21～23 日

西岡貴志、兪志前、菅原由美子、笹野高嗣、遠藤康男、菅原俊二

*Propionibacterium acnes*/LPS 処理したマウスのケラチノサイト/上皮細胞からの血清 IL-18 産生誘導

第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21～23 日

本田義知、穴田貴久、鎌倉慎治、中村雅典、菅原俊二、鈴木治  
細胞外カルシウムのマクロファージ様細胞が持つ潜在的骨形成能促進効果  
第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21~23 日

酒井梓、黒石智誠、菅原由美子、笹野高嗣、菅原俊二  
唾液腺の病態発現における IL-18 の役割  
第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21~23 日

南 匠、黒石智誠、小澤亜紀子、遠藤康男、島内英俊、菅原俊二  
ヒト歯肉線維芽細胞におけるヒスタミンの免疫反応の増強  
第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21~23 日

今井信一、鈴木宏治、門馬祐子、遠藤康男、菅原俊二、真柳秀昭  
サイトメガロウイルス感染における臓器の HDC 活性の動態  
第 48 回歯科基礎医学会学術大会（横浜）2006 年 9 月 21~23 日

Minami T, Kuroishi T, Ozawa A, Shimauchi H, Endo Y, Sugawara S  
Histamine amplifies immune response of human gingival fibroblasts  
Joint Meeting of the Society for Leukocyte Biology and the International Endotoxin and  
Innate Immunity Society (San Antonio, TX, USA) 2006 年 11 月 9~11 日

Kuroishi T, Sakai A, Sugawara Y, Tanaka Y, Komine K, Sugawara S  
Human parotid saliva contains soluble Toll-like receptor (TLR) 2 and modulates  
TLR2-mediated interleukin-8 production by monocytic cells  
Joint Meeting of the Society for Leukocyte Biology and the International Endotoxin and  
Innate Immunity Society (San Antonio, TX, USA) 2006 年 11 月 9~11 日

Sato N, Kinbara M, Kuroishi T, Kimura K, Iwakura Y, Ohtsu H, Sugawara S, Endo Y  
Lipopolysaccharide promotes and augments metal allergies in mice, dependent on  
innate immunity and histidine decarboxylase  
Joint Meeting of the Society for Leukocyte Biology and the International Endotoxin and  
Innate Immunity Society (San Antonio, TX, USA) 2006 年 11 月 9~11 日

山口晃史、横地高志、菅原俊二、高田春比古、遠藤康男  
LPS によるマウス肝臓への急性血小板肝臓集積とアナフィラキシー様ショック  
反応：Kupffer 細胞の関与  
第 36 回日本免疫学会総会・学術集会（大阪）2006 年 12 月 11~13 日

四釜洋介、船山ひろみ、島内英俊、横地高志、菅原俊二、高田春比古、遠藤康男

LPS によるマウス肺への急性血小板集積とアナフィラキシー様ショック反応  
アドレナリン $\alpha$ 受容体の関与

第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 (大阪) 2006 年 12 月 11~13 日

大泉丈史、山口晃史、船山ひろみ、菅原俊二、遠藤康男

窒素含有 bisphosphonates (N-BPs) による顎骨壊死のマウスモデル：LPS による  
増強および non-N-BP の clodronate による抑制

第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 (大阪) 2006 年 12 月 11~13 日

船山ひろみ、小野栄夫、菅原俊二、高田春比古、遠藤康男

Concanavalin A (Con A) によるマウス肝炎：マクロファージ (M $\phi$ ) と血小板 (PLT)  
の役割

第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 (大阪) 2006 年 12 月 11~13 日

Nishioka T, Kuroishi T, Yu Z, Sugawara Y, Endo Y, Sugawara S

Induction of serum IL-18 from keratinocytes/epithelial cells in mice treated with  
*Propionibacterium acnes* and LPS

第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 (大阪) 2006 年 12 月 11~13 日

鄧 雪、岩倉洋一郎、菅原俊二、遠藤康男

OVA 抗原静脈注射による histidine decarboxylase の誘導と histamine レベル変化：  
肥満細胞、非肥満細胞および IL-1 の関与

第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 (大阪) 2006 年 12 月 11~13 日

Sakai A, Kuroishi T, Sugawara Y, Sugawara S

Characterization and function of IL-18 expressed in salivary gland cells in culture

第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 (大阪) 2006 年 12 月 11~13 日

Minami T, Kuroishi T, Shimauchi H, Endo Y, Sugawara S

Histamine synergistically augments proinflammatory cytokine-induced signaling  
cascade in human gingival fibroblasts

第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 (大阪) 2006 年 12 月 11~13 日

佐藤直毅、金原正敬、黒石智誠、岩倉洋一郎、菅原俊二、遠藤康男



自然免疫による Ni アレルギーの誘導

第 36 回日本免疫学会総会・学術集会（大阪）2006 年 12 月 11~13 日

Kuroishi T, Endo Y, Sugawara S

Biotin deficiency augments TNF- $\alpha$  production in vivo and in vitro

第 36 回日本免疫学会総会・学術集会（大阪）2006 年 12 月 11~13 日

金原正敬、佐藤直毅、黒石智誠、菅原俊二、遠藤康男

マウスにおける金属アレルギー：LPS による増強と交差反応

第 36 回日本免疫学会総会・学術集会（大阪）2006 年 12 月 11~13 日

Sakai A, Kuroishi T, Sugawara Y, Sasano T, Sugawara S

IL-18 expressed in salivary gland cells induces IL-6 and IL-8 in the cells in synergy with IL-17

The 2<sup>nd</sup> International Symposium for Interface Oral Health Science（仙台）2007 年 2 月 18, 19 日

Minami T, Kuroishi T, Ozawa A, Endo Y, Shimauchi H, Sugawara S

Histamine amplifies proinflammatory signaling cascade in human gingival fibroblasts

The 2<sup>nd</sup> International Symposium for Interface Oral Health Science（仙台）2007 年 2 月 18, 19 日

Sato N, Kinbara M, Kuroishi T, Takada H, Kimura K, Sugawara S, Endo Y

Priming effects of microbial or inflammatory agents on metal allergies

The 2<sup>nd</sup> International Symposium for Interface Oral Health Science（仙台）2007 年 2 月 18, 19 日

Nishioka T, Kuroishi T, Yu Z, Sugawara Y, Sasano T, Endo Y, Sugawara S

Phagocytic macrophages do not contribute to the induction of serum IL-18 in mice treated with *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide

The 2<sup>nd</sup> International Symposium for Interface Oral Health Science（仙台）2007 年 2 月 18, 19 日

Sato K, Kuroishi T, Nishioka T, Sugawara Y, Hoshino T, Sasano T, Sugawara S

Infiltration of immune cells in salivary gland by IL-18 overexpression in mice

The 2<sup>nd</sup> International Symposium for Interface Oral Health Science（仙台）2007 年 2 月 18, 19 日

Kuroishi T, Endo Y, Sugawara S

Biotin deficiency up-regulates TNF- $\alpha$  production in vivo and in vitro

The 2<sup>nd</sup> International Symposium for Interface Oral Health Science (仙台) 2007 年 2 月 18, 19 日

# 研 究 成 果

研究発表欄に挙げた論文のうち＊印を付したものを添付した。

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録しておりません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。